

Aus dem
Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Bredt

**Beitrag zur sogenannten
Altersamyloidose der Aortenmedia**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Rudolf Möhn
aus Fleisbach/Dillkreis

Mainz 1967

1968

Aus dem
Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. H. Bredt

**Beitrag zur sogenannten
Altersamyloidose der Aortenmedia**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Rudolf Möhn
aus Fleisbach/Dillkreis

Mainz 1967



Dekan:	Professor Dr. Dr. Thews
Referent:	Privatdozent Dr. H. J. Schott
Korreferent:	Professor Dr. H. Bredt
Tag der mündl. Prüfung:	22.6.1968

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	3
a) Material	3
b) histologische Methodik	3
c) optische Hilfsmittel und Meßverfahren ..	4
d) statistische Methodik	6
III. Ergebnisse	9
a) polarisationsoptisch	9
b) fluoreszenzmikroskopisch	10
c) statistisch	12
IV. Besprechung	19
V. Zusammenfassung	28
VI. Literaturverzeichnis	30

I. E i n l e i t u n g

Neben den humoralpathologischen und chemisch-analytischen Betrachtungsweisen der Amyloidforschung (LOESCHKE 1927, LETTERER 1934, LETTERER u.a. 1955, VAZQUEZ und DIXON 1956, LETTERER u.a. 1960, GÖSSNER 1961, SCHMITZ-MOORMANN 1961, 1963, 1964 a. und b., SCHNEIDER 1962, 1964 u.a.) sind heute wieder gewebliche Aspekte in den Vordergrund getreten (LETTERER 1960).

Besonders nachdem die einfache Kongorotfärbung BENNHOLDS (1922) durch die Polarisationsoptik (seit DUVRY 1927) und die fluoreszenzmikroskopische Methode (seit VASSAR und CULLING 1959, 1962 und SCHWARTZ 1964) ergänzt wurde, ist eine umfassende Neusystematisierung und spezifische Erfassung der verschiedenen Amyloidoseformen möglich geworden. Durch das subtile polarisationsoptische Verfahren unter Einbeziehung der dichroitischen Färbung ist bei menschlichen und experimentell erzeugten Amyloidoseformen der Nachweis erbracht worden (HELLER, SOHAR und GAFNI 1964, MISSEMAHL 1959), daß die generalisierte sekundäre Amyloidose ausschließlich in den retikulären, die primäre - auch Paramyloid genannt - in den kollagenen Fasern beginnt, und auch ihr Vollbild sich streng an diese Fasertypen hält.

Wie verhält sich dazu das sogenannte Altersamyloid? Das bevorzugt im Alter vorkommende und im Herzen lokalisierte Amyloid bezeichnete SOYKA (1876) als seniles Amyloid. Es wurde von mehreren Nachuntersuchern bestätigt (HÜSSELMANN 1955, LEE und KAUFMANN 1957, BUERGER und BRAUNSTEIN 1960, SCHWARTZ 1965) und ist auch in die Literatur als sogenanntes "Altersamyloid" eingegangen. In der neueren Literatur (LETTERER 1959) wurde dieses dem Paramyloid bzw. der primären Amyloidose zugeordnet. SCHOTT (1966) konnte polarisationsoptisch und fluoreszenzmikroskopisch nachweisen, daß das Altersamyloid des Herzens dem Ablagerungstyp der perikollagenen Amyloidose entspricht.

Umfassende Darstellungen des Altersamyloids anderer Organe wurden unseres Wissens außer am Gehirn (LUSE und SMITH 1964, SCHWARTZ 1964, 1965) und den Langerhans'schen Inseln (SCHWARTZ 1965) mit den standardisierten polarisationsoptischen und fluoreszenzmikroskopischen Methoden nicht durchgeführt. Ausgehend von systematischen Untersuchungen verschiedenster Organe jeder Altersstufen hat SCHOTT (1966) amyloide Ablagerungen in der Altersaorta nachweisen können. Dabei ergab sich die Frage, ob eine kontinuierliche Zunahme mit steigendem Alter festzustellen sei. Diese Fragestellung soll in dieser Arbeit dahingehend eingeengt werden, ob Beziehungen der Ablagerungen in der Aorta zum Alter ohne Grundkrankheiten, insbesondere aber ohne Hypertonie bestehen. Darüber hinaus stellten wir uns die Aufgabe, die amyloiden Ablagerungen quantitativ zu erfassen und ihre Bedeutung für das Verhalten der Aortenwand im Alter darzulegen.

II. Material und Methodik

a) Material

Zur Auswertung gelangten die Brusttaorten von 50 Sektionsfällen aus allen Lebensaltern von 0-88 Jahren. Diese waren so ausgewählt, daß eine bestehende periretikuläre und perikollagene Amyloidose, oder ein dazu führendes Grundleiden (Tuberkulose, Osteomyelitis, Bronchiektasien, chronische Eiterungen, Lues), sowie Hypertonus ausgeschlossen waren. Wir haben grundsätzlich nur organgesunde Unfalltote herangezogen.

b) Histologische Methodik

Es wurde jeweils ein Stück aus der Aorta ascendens knapp oberhalb der Klappen, und ein zweites aus der Aorta thoracica 3 cm über dem Diaphragma senkrecht zur Stromrichtung ausgeschnitten. Wir achteten darauf, daß die Stücke möglichst frei von arteriosklerotischen Beeten waren, um eine davon unabhängige Betrachtung zu gewährleisten. Nach Formolfixierung und Paraffineinbettung wurden 10 μ dicke Schnitte hergestellt, die zwecks späterer quantitativer Auswertung nicht zu nahe beieinander liegen durften, da sonst eine genaue statistische Auswertung nicht gewährleistet ist (siehe auch Abschnitt II.c). Zur polarisations-optischen Darstellung mit Kongorot wurde folgende Färbungsmethode (nach SCHOTT 1966) angewandt:

1. Entparaffinieren
2. Durchlaufen der absteigenden Alkoholreihe
3. Aqua dest.
4. 0,5 % wäßrige Kongorotlösung für 30 sec.
5. 80 % Alkohol + 0,2 % KOH für 20 sec.
6. Kernfärbung nach Mayer
7. 96 % Alkohol für 2 x 2 min.
8. 100 % Alkohol
9. Xylol
10. In Eukitt oder Caedax eindeckeln.

Die Entparaffinierung muß intensiv erfolgen; 4 Küvetten Xylol je 12 Stunden, eine bei Zimmertemperatur, die anderen drei bei 60°. Man verhindert so die sehr störende Doppelbrechung des Paraffins. Für jeden Färbevorgang muß frisches Differenzierungs- bzw. Entwässerungsmittel verwandt werden. Zur fluoreszenzmikroskopischen Darstellung wurde das Thioflavin-S der Firma Hartmann-Leddon & Co. Philadelphia verwandt, Methodik ebenfalls nach SCHOTT (1966):

1. Entparaffinieren
2. Absteigende Alkoholreihe
3. Aqua dest.
4. 0,1 % wäßrige, gepufferte (Sörensen-Puffer pH 6) Thioflavinlösung für 5 min. Nach Herstellung filtrieren. Lösung ist mehrere Monate haltbar.
5. Differenzieren in 80 %igem Isopropanol für 5 min. Leicht schwenken und jeweils frischen Alkohol nehmen.
6. 2 x Aqua dest. (gut spülen)
7. Eindeckeln in Gummi arabicum nach Apáthy.

In Anlehnung an DIEZEL und PFLEIDERER (1959) wurden außerdem Färbungen mit folgenden dichroitischen Farbstoffen durchgeführt: Thiazinrot, Janusgrün, Evans Blue, Amidoschwarz 10 B, Phloxin, Toluidinblau O und Acridinorange, das zugleich ein dichroitischer und fluoreszierender Farbstoff ist.

c) optische Hilfsmittel und Meßverfahren

Zur Prüfung der anomalen Polarisationsfarbe wurde ein spannungsfreies optisches System verwendet. Die Betrachtung erfolgte mit dem Ortholux-Pol. der Firma E. Leitz, einem Konversionsfilter CB 16,5 und einem Brace-Köhler-Kompensator.

Die fluorochromierten Präparate wurden unter folgenden Bedingungen untersucht: Ortholux mit Fluoreszenzeinrichtung (HBO 200) und Orthomat der Firma E. Leitz, Wetzlar. Erregerfilter UG 1/2 mm, EG 38/3-4 mm (Schott & Gen.),

UV-Absorptionsfilter der Fa. E. Leitz. Zur quantitativen Erfassung amyloidotischer Veränderungen erwies sich die Fluoreszenzmethode überlegen, da die Thioflavin-S-Schnitte eine Übersicht über das gesamte Präparat erlauben. Im Gegensatz dazu erfaßt man in der polarisationsoptischen Betrachtung nur die jeweils in der Schwingungsrichtung des polarisierten Lichtes liegenden amyloidotischen Veränderungen. Wir arbeiteten an Thioflavin-S-Schnitten nach dem Punkttrefferverfahren mit einem Integrationsokular 8-facher Vergrößerung bei 40-facher Objektivergrößerung. Im Integrationsokular (Firma Zeiß) sind 25 Testpunkte gleichmäßig über das Gesichtsfeld verteilt eingetragen. Es werden diejenigen fluoreszierenden Stellen gezählt, die mit den Testpunkten übereinstimmen. Die Zahl der Treffer ist ein direktes Maß für die Flächenanteile K der fluoreszierenden Substanz. Wenn z.B. pro Gesichtsfeld (25 Testpunkte) 8 Treffer erzielt wurden, entspricht dies (auf 100 Testpunkte bezogen) einem Flächenanteil K von 32 %. Um genaue Ergebnisse zu erhalten, bestimmt man den mittleren Trefferwert aus mehreren willkürlich über das gesamte Präparat verteilten Einstellungen. Die Zahl der Einstellungen, die notwendig sind, um den relativen Fehler unter einer bestimmten Grenze zu halten, wird mit wachsendem K immer geringer, weil die Methode bei höherer Trefferzahl genauer arbeitet. Von beiden Entnahmestellen wurden jeweils zwei möglichst auseinanderliegende Schnittpräparate (keine Serienschritte) ausgezählt (herznahe = K_1 und K_2 , herzferne = K_3 und K_4) und aus diesen vier Einzelwerten der durchschnittliche Flächenanteil K errechnet. Dabei wurde der relative Fehler, der aus einem Diagramm (Firma Zeiß) abgelesen werden kann, durch eine entsprechende Zahl von Einstellungen unter 7,5 % gehalten. (Im Diagramm wurde eine Fehlergrenze von 5 % abgelesen, bei genauer Fehlerberechnung sind es aber 7,5 %.)

d) statistische Methodik

Bei der Übertragung der Meßergebnisse in ein Koordinatensystem mit Auftragung des Alters auf der Abszisse und des durchschnittlichen Flächeanteils K auf der Ordinate konnte aus der Verteilung der Punkte festgestellt werden, daß zwischen x und y kein linearer Zusammenhang besteht (s.Abb.1).

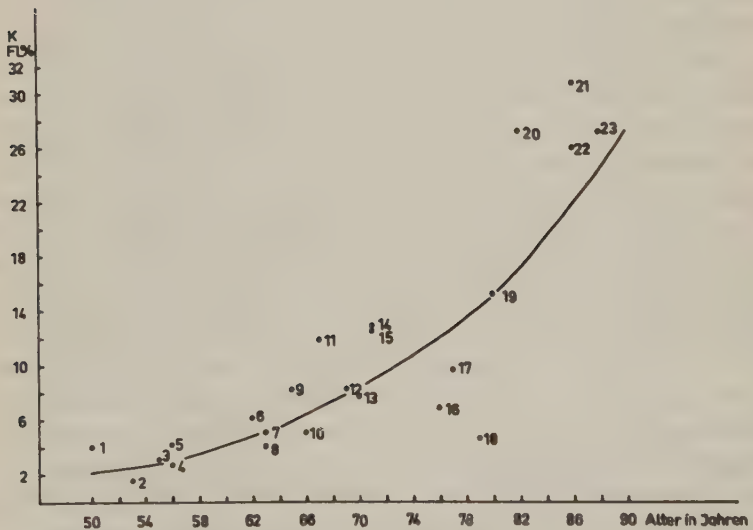


Abb.1.

Streuungsdiagramm der Beziehungen zwischen Alter und Flächenanteil K in %. Man erkennt, daß kein linearer Zusammenhang besteht. Eingezeichnet wurde eine Kurve, die durch Transformation der K'-Werte in Abb.4 in K gewonnen wurde.

Daher wurde eine Logittransformation von K nach folgender Formel vorgenommen:

$$K' = \log \frac{K}{100-K} \cdot 1000$$

Die Multiplikation mit 1000 erfolgte aus rechnerischen Gründen.

Ein rechnerisches Maß für den nun bestehenden linearen Zusammenhang stellt der Bravais-Pearsonsche Korrelationskoeffizient r dar (FREUDENBERG 1962, KOLLER 1964). Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}}$$

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}) (x_i - \bar{x})$$

$$= \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{n}$$

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

$$= \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}$$

S_{yy} analog S_{xx}

n = Zahl der Fälle.

Ist der absolute Wert von $r=1$, so liegt vollständige Abhängigkeit vor, wie bei einer mathematischen Funktion. Beträgt dagegen $r = 0$, so besteht kein, bzw. kein linearer Zusammenhang. Um trotz der Streuung zu einer einfachen Beziehung zwischen den beiden Größen zu gelangen, wurden die Regressionsgeraden berechnet. Die Berechnung erfolgt mit der Methode der kleinsten Quadrate, bei denen die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den einzelnen Meßwerten und den entsprechenden Werten auf der Geraden ein Minimum wird. Die Formeln für die Regressionsgeraden lauten:

$$y_R = bx + a$$

$$\text{Regressionskoeffizient } b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

$$\text{Regressionskonstante } a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$x_R = b'y + a'$$

$$\text{Regressionskoeffizient } b' = \frac{S_{xy}}{S_{yy}}$$

$$\text{Regressionskonstante } a' = \bar{x} - b'y$$

Mit Hilfe der Regressionsgleichungen kann für jeden in Frage kommenden x-Wert der dazugehörige durchschnittliche y-Wert errechnet werden und umgekehrt.

III. E r g e b n i s s e

27 Fälle der Altersgruppen von 0-47 Jahren waren sowohl polarisationsoptisch, als auch fluoreszenzmikroskopisch amyloidfrei und wurden daher im folgenden nicht mehr berücksichtigt. Die übrigen 23 Fälle der Altersgruppe von 50-88 Jahren ließen in ihren herznahen und herzfernen Abschnitten folgendes Bild erkennen:

a) polarisationsoptisch

Mit der angegebenen Kongorotfärbung findet man in der Aortenmedia die spezifische grüne anomale Polarisationsfarbe, wie sie von verschiedenen Autoren (DIVRY 1927, 1934, 1936, ROMHÁNYI 1943, 1949, 1956, LADEWIG 1945, MISSMAHL und HARTWIG 1953, JOHANSSON und PFEIFFER 1954, MISSMAHL 1955, 1957, 1959, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, MISSMAHL und GAFNI 1964, HELLER, SOHAR, GAFNI und HELLER 1961, HELLER, MISSMAHL, SOHAR und GAFNI 1964, HELLER, SOHAR und GAFNI 1964, DIEZEL und PFLEIDERER 1959, WEBER 1964, GAUSS 1964, SCHOTT und MÖHN 1966) für die periretikuläre (sekundäre) und perikollagene (primäre) Amyloidose angegeben worden ist (siehe Abb.2).

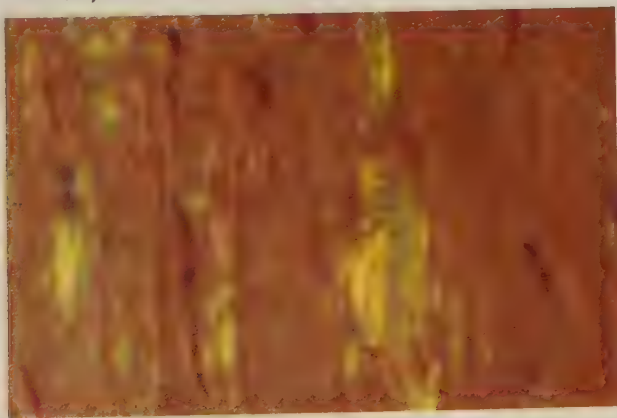


Abb.2. Perikollagene Amyloidose der Aortenmedia nach Kongorotfärbung zwischen gekreuzten Polars. Amyloidotische Herde grün bis grüngelb, kollagene Fasern blauweiß, elastische Fasern homogen dunkelrot. Vergrößerung ca. 150x. Näheres im Text.

Man sieht dabei alle Übergänge vom zartesten Grün bis zum massiven Gelbgrün herdförmiger amyloider Ablagerungen. Bei Gebrauch des Brace-Köhler-Kompensators ist deutlich zu erkennen, daß die Substanzeinlagerung in den kollagenen Fasern, die normalerweise blauweißlich aufleuchten, beginnt. Es handelt sich demnach um einen perikollagenen Ablagerungstyp der Amyloidose.

Die übrigen dichroitischen Farbstoffe, einschließlich des fluoreszierenden Acridinorange, bieten das gleiche Bild. Tabelle 1 gibt Aufschluß über die jeweils auftretende anomale Polarisationsfarbe. Dadurch, daß die elastischen Elemente isotrop sind, kann man sie bei Vergleich zwischen Hellfeld und Polarisationsbild immer von den anisotropen kollagenen Fasern unterscheiden.

b) fluoreszenzmikroskopisch

In Übereinstimmung mit den Befunden der Polarisationsoptik finden wir hier an den gleichen Stellen die für Amyloid charakteristische leuchtend grüne Sekundärfluoreszenz (in der Thioflavin-S-Methode erstmals von SCHWARTZ 1964 für das Amyloid des Greisengehirns beschrieben).

Auch hier sahen wir meist herdförmige strukturlose Massen, die zwischen den hellblau aufleuchtenden elastischen Lamellen liegen (s. Abb. 3). An einigen Stellen lagern sich die amyloidotisch umgewandelten Fasern als dünne Streifen so dicht an die elastischen an, daß es nur durch Drehen der Mikrometerschraube möglich ist, beide Farbwerte zu trennen. Gelingt das nicht, so kann man die gleiche Stelle polarisationsoptisch betrachten. Dadurch kann man den exakten Nachweis erbringen, daß die elastische Faser als solche völlig intakt ist, während die begleitenden kollagenen Fasern amyloidotisch befallen sind.

Tab. 1. Aufstellung der zur Darstellung der Aortenamyloidose verwendeten Farbstoffe, sowie der Farben der kollagenen, amyloiden kollagenen und elastischen Fasern in Mischlicht, Polarisation und Fluoreszenz.

Farbstoffe	kollagene Faser Misch- Polari- Fluor- licht sation resz.	amyloide koll. Faser Misch- Polari- Fluor- licht sation resz.	elastische Faser Misch- Polari- Fluor- licht sation resz.
Kongorot	Ø blau-weiß	rot grün	Ø Ø
Thioflavin-S	Ø Ø blau	Ø Ø oliv-grün	Ø Ø blau
Thiazinrot	rot Ø	rot gelb-grün	Ø Ø
Janusgrün	blau blau	blau rot	blau Ø
Evans Blue	hell-blau	blau rot	dunkel-blau Ø
Amidoschwarz 10B	h.-blau	blau rot	dunkelblau Ø
Phloxin	rot	rot gelbgrün	rot Ø
Toluidinblau O	blau	rot hell-rot	blau Ø
Acridinorange	Ø gelb-weiß	Ø gelb-grün	Ø Ø grün

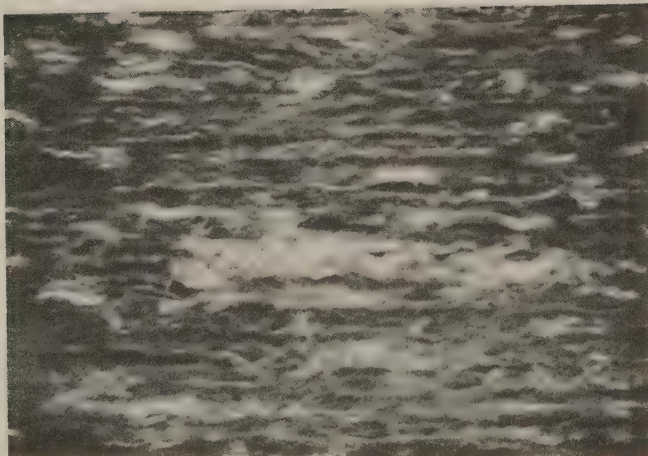


Abb.3.

Perikollagene Amyloidose der Aortenmedia in der Fluoreszenzfärbung mit Thioflavin-S. Amyloidotische Herde leuchtend grün, in der Schwarzweißfotografie weiß. Elastische Fasern hellblau, hier weiß. Kollagene Fasern nur schwach dargestellt. Vergrößerung ca. 220 x.

c) statistisch

Tabelle 2 zeigt in der Übersicht sämtliche mittels Punktrefferverfahren bestimmte Flächenanteile herznah, herzfern, jeweils im Einzel- und im Gesamtdurchschnitt für alle 23 positiven Fälle.

Abb.4 zeigt die Beziehung zwischen Alter und Meßwerten nach der Logittransformation. Die Regressionsgeraden lauten:

$$y_R = 0,0303x - 0,1530$$

$$x_R = 24,5976y + 21,3872$$

Tab.2. Alter und mittels Punkttrefferverfahren bestimmte Flächenanteile der untersuchten Fälle.

Fall Nr.	Alter	herznahe		Flächen Durchschnitt		herzfern		Durchschnitt	Gesamtdurchschnitt
		K ₁	K ₂	K _{1,2}	K ₃	K ₄	K _{3,4}		
1	50	4,8	5,2	5,0	3,2	2,8	3,0		K _{1,2,3,4} = K
2	53	2,8	2,4	2,6	0,4	0,4	0,4	4,0	4,0
3	55	2,0	1,6	1,8	6,0	0,4	4,4	1,5	1,5
4	56	2,8	2,4	2,6	2,4	2,8	2,6	3,1	3,1
5	56	3,6	3,6	3,6	4,8	4,8	4,8	2,6	2,6
6	62	5,6	5,2	5,4	6,0	7,6	6,8	4,2	4,2
7	63	3,6	4,0	3,8	6,8	6,0	6,4	6,1	6,1
8	63	4,8	4,4	4,6	3,6	3,6	3,6	5,1	5,1
9	65	9,2	8,4	8,8	7,2	8,0	7,6	4,1	4,1
10	66	1,2	1,2	1,2	8,4	9,2	8,8	8,2	8,2
11	67	10,0	10,8	10,4	14,0	12,4	13,2	5,0	5,0
12	69	3,2	3,2	3,2	13,2	13,2	13,2	11,8	11,8
13	70	12,0	12,4	12,2	3,6	3,2	3,4	8,2	8,2
14	71	6,0	8,0	7,0	19,2	18,0	18,6	7,8	7,8
15	71	17,2	18,0	17,6	8,0	7,2	7,6	12,8	12,8
16	76	6,0	5,2	5,6	10,4	6,0	8,2	12,6	12,6
17	77	11,6	12,0	11,8	7,2	7,6	7,4	6,9	6,9
18	79	8,4	8,0	8,2	0,8	1,2	1,0	9,6	9,6
19	80	20,4	18,0	19,2	12,0	10,4	11,2	4,6	4,6
20	82	31,2	26,8	29,0	27,2	23,2	25,2	15,2	15,2
21	86	34,8	31,2	33,0	28,0	28,8	28,4	27,1	27,1
22	86	27,2	28,0	27,6	24,4	24,0	24,2	30,7	30,7
23	88	20,4	20,8	20,6	36,0	31,2	33,6	25,9	25,9

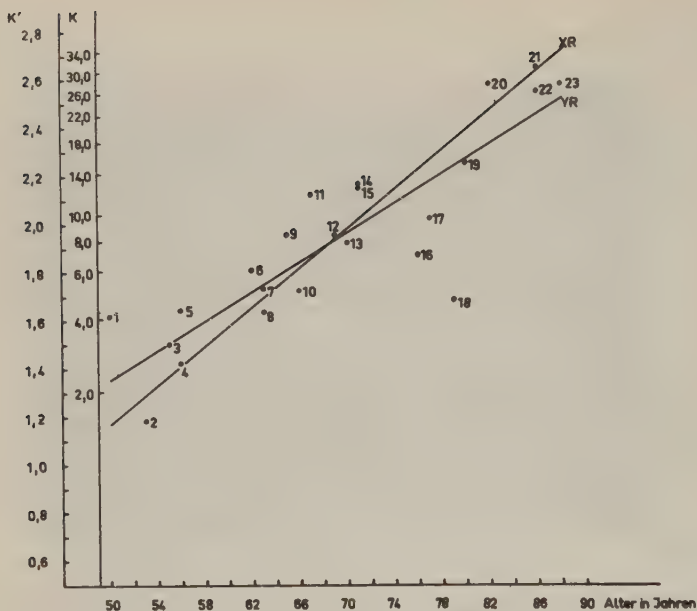


Abb.4.
Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen Alter und logit-
transformierten K'-Werten. Eingezeichnet wurden die Regres-
sionsgeraden. Man sieht, daß ein enger Zusammenhang besteht.

Beispielsweise wird sich für einen x-Wert von 60 folgen-
 der y_R -Wert errechnen:

$$y_R = 0,0303 \cdot 60 - 0,1530 = 1,6470$$

Schlägt man zu diesem logarithmischen Wert den Numerus
 auf, so erhält man:

$$\frac{K}{100-K} \cdot 1000 = 44,36$$

Daraus ergibt sich ein Flächenanteil K von 4,25 % amylo-
 idotischer Mediaveränderungen bei einem Alter von 60 Jah-
 ren.

Umgekehrt kann man mit der x_R -Regressionsgleichung vom logittransformierten K auf das Alter schließen. Es besteht damit die Möglichkeit einer Altersbestimmung, die etwa für forensische Zwecke nutzbar gemacht werden könnte. Zur Überprüfung der Genauigkeit der Meßergebnisse wurden nach der gleichen Methodik weitere Korrelationsrechnungen mit graphischer Darstellung der Ergebnisse, die aus Tabelle 3 und Abb. 5, 6 und 7 hervorgehen, durchgeführt. Es ist ersichtlich, daß K'_1 und K'_2 bzw. K'_3 und K'_4 gut gegeneinander korreliert sind, während die Mittelwerte $K'_{1,2}$ und $K'_{3,4}$ mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,5836 statistisch keine gesicherte Korrelation aufweisen. Es ist daher notwendig, die Alterskorrelationen für die herznahen und herzfernen Meßstellen getrennt zu berechnen (siehe Tab.4 und Abb.8 und 9).

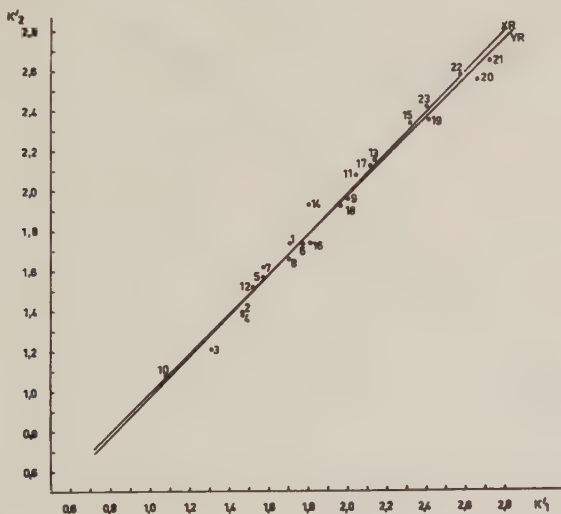


Abb.5.
Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen K'_1 und K'_2 .
 (Logittransformierte Meßstellen, herznahе.)
 Eingezeichnet wurden die sehr dicht beieinander liegenden Regressionsgeraden. Es besteht ein enger Zusammenhang.

Tab.3. Ergebnisse der Korrelation zwischen den Meßstellen.

Zusammenhang zwischen x und y	Korrelationskoeffizient	Regressionsgeraden
x=Meßstelle 1 = K' ₁ , herznahe y= " 2 = K' ₂ , " Abb.5	0,9924	$y_R = 0,995x - 0,0065$ $x_R = 0,9885y + 0,0355$
x=Meßstelle 3 = K' ₃ , herzfern y= " 4 = K' ₄ , " Abb.6	0,9782	$y_R = 0,9356x + 0,0896$ $x_R = 1,0226y - 0,0091$
x=Durchschnitt K' _{1,2} herznahe y= " K' _{3,4} herzfern Abb.7	0,5836	$(y_R = 0,6540x + 0,6423)$ $(x_R = 0,5207y + 0,9261)$

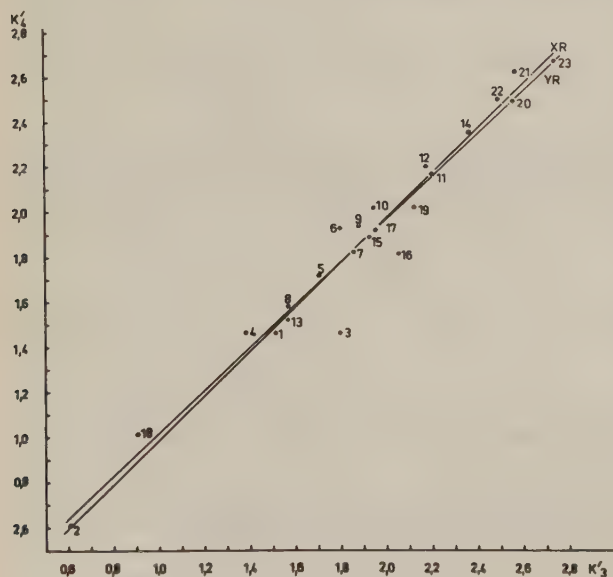


Abb.6.
Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen K'₃ und K'₄.
(Logittransformierte Meßstellen, herzfern). ³ Eingetragen wurden die sehr dicht beieinander liegenden Regressionsgeraden. Es besteht ein enger Zusammenhang.

Tab.4. Ergebnisse der Alterskorrelationen.

Zusammenhang zwischen x und y	Korrelationskoeffizient	Regressionsgeraden
x = Alter in Jahren y = K' 1,2,3,4 Abb.4	0,8642	$y_R = 0,0303x - 0,1530$ $x_R = 24,5976y + 21,3872$
x = Alter in Jahren y = K' 1,2 herznahe Abb.8	0,7995	$y_R = 0,0319x - 0,2960$ $x_R = 19,9822y + 31,004$
x = Alter in Jahren y = K' 3,4 herzfern Abb.9.	0,6667	$y_R = 0,0298x - 0,1698$ $x_R = 14,8683y + 41,0632$

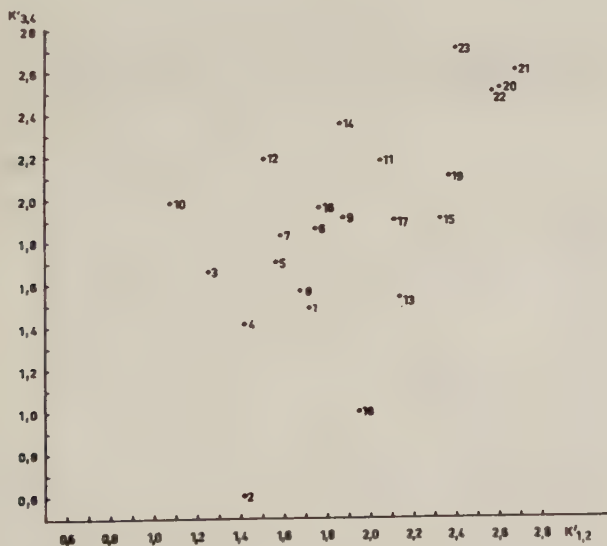


Abb.7.

Streudiagramm der Beziehung zwischen K' 1,2 und K' 3,4
(Logittransformierte herznahe und herzferne Durchschnittswerte). Es besteht nur geringer Zusammenhang. Daher wurden keine Regressionsgeraden eingezeichnet.

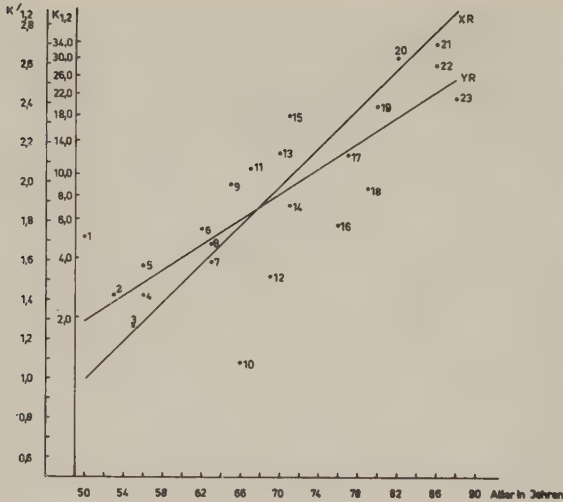


Abb. 8.

Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen Alter und $K'_{1,2}$
(herznahe logittransformierte Meßstellen). Es besteht gute Korrelation. Eingezeichnet wurden die Regressionsgeraden.

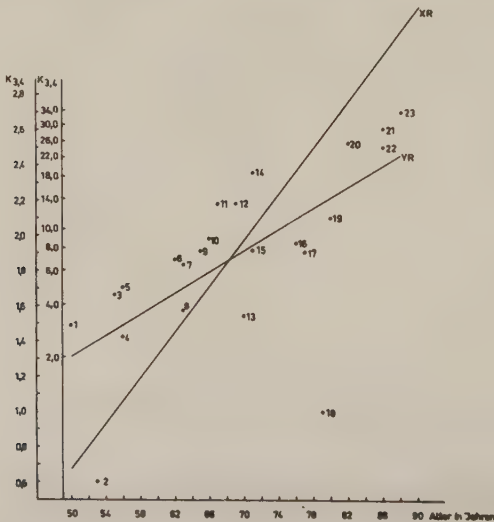


Abb. 9.

Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen Alter und $K'_{3,4}$
(herzferne logittransformierte Meßstellen). Es besteht etwas geringere, aber doch deutliche Beziehung. Eingezeichnet wurden die Regressionsgeraden.

IV. B e s p r e c h u n g

Die Amyloidose der Aortenmedia kann nur im Zusammenhang mit deren Alternsvorgängen im allgemeinen verstanden werden. Ein erster Anhaltspunkt ist das Aortengesamtgewicht, das sich in Abwesenheit wesentlicher arteriosklerotischer Veränderungen zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr verdoppelt (WELLMANN und EDWARDS 1950, W.W.MEYER 1958, W.W.MEYER 1963). Dabei taucht die Frage auf, ob die vier Komponenten - glatte Muskulatur, elastische Fasern, sowie kollagene Fasern und deren Zwischensubstanz - an der Substanzzunahme der Aortenmedia in gleichem Maße beteiligt sind.

Bezüglich der **M u s k u l a t u r** finden sich in der Literatur keine qualitativen und quantitativen Angaben; es ist aber unwahrscheinlich, daß die ohnehin nur spärliche Muskulatur zunimmt, da sie nach MEYER (1958) kein geeignetes Bauelement für Arterien mit hohen kreislaufmechanischen Ansprüchen darstellt. Da außerdem die Muskulatur herznah schwächer entwickelt ist als herzfern, die Ablagerungstypen der amyloiden Substanz aber in beiden Lokalisationen immer gleich waren, ist nicht anzunehmen, daß zwischen Alterswandel der Muskulatur und den Amyloidablagerungen Zusammenhänge bestehen.

Aus morphologischer Sicht ist bezüglich der **e l a - s t i s c h e n F a s e r n** eine Zunahme mit steigendem Alter festgestellt worden (BLUMENTHAL et al. 1950, SCHWARZ 1954, BARGMANN 1962). Dabei wurden aber auch degenerative Veränderungen angetroffen (GRAY et al. 1953 und BERGMANN 1962), so daß ^{nach}~~nach~~ BARGMANN (1962) die Zunahme elastisch färbbarer Substanz keineswegs einen Zuwachs an Elastizität bedeutet. Es ist daher verständlich, daß biochemische Untersuchungen von FABER und MØLLER-HOU (1952) und BUDDECKE (1958) sogar einen Abfall der eigentlichen Elastinsubstanz von über 30 % bis auf etwa 22 % des Trockengewichts beim 60- bis 80-Jährigen ergeben haben.

Das K o l l a g e n erfährt nach JORES (1924) eine absolute Gewichtszunahme. Dies wird von TROITZKAJA-ANDREEWA (1931) bestätigt und als Altersfibrose bezeichnet.

FABER und MÖLLER-HOU (1952) fanden ein Anwachsen des Kollagens von 20 % auf 30,5 % beim 70-Jährigen. BUDDECKE (1958), der das Kollagen mit der heute üblichen Hydroxyprolinmethode bestimmt hat, betont, daß bei Verdoppelung der Gesamtmasse des Aortenbindegewebes eine entsprechende Zunahme des Kollagens besteht, daß aber der relative, prozentuale Gehalt in allen Lebensstufen keine starken Schwankungen zeigt und sich bei einem Wert um 22 % bewegt.

In der G r u n d s u b s t a n z ist die Zunahme von Cholesterin und Lipiden mit höchstens 15 % zu veranschlagen (BUDDECKE 1958). Seit KRAWKOW (1898) und NEUBERG (1904) steht das Verhalten der Mucopolysaccharide im Vordergrund. Beide reden auf Grund chemischer Bestimmung des Chondroitinsulfatgehalts sogar von "Aortenamyloid". BJÖRLING (1911) nannte diese sich metachromatisch färbende Substanz mukoides Gewebe. SCHULTZ (1922 und 1927) und SSOLOWJEW (1922) stellen fest, daß diese chromotrope Zwischensubstanz mit dem Alter deutlich in Erscheinung trete und eine merkbare Zunahme erfahre. In gleichem Sinne sprechen sich JORES (1924), WOLKOFF (1924), BENEKE (1931), LINZBACH (1944), SMITH et al. (1951), SCHWARZ (1954), BOISSOU et al. (1963) und LOPES de FARIA (1965) aus. HOLZINGER (1934) ist der Ansicht, daß es sich um einen amyloidähnlichen Eiweißkörper handelt, bzw. um eine Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit einem basischen Eiweißkörper.

Weitere biochemische Untersuchungen über den Gehalt an Mucopolysacchariden der Aorta haben zu sich widersprechenden Ergebnissen geführt: BUNTING und BUNTING (1953) sahen bis 40 Jahre einen Anstieg, dann jedoch Abfall der sauren MPS. BERTELSEN (1960, 1961) fand eine Zunahme,

während CLAUSEN (1963) auf Grund des fallenden Hexosamin-
gehaltes einen signifikanten Abfall bei relativem Anwachs-
sen des Chondroitinsulfat B feststellte. BUDDECKE (1958)
fand einen Anstieg der Hexosamine und damit der MPS.
KAPLAN und MEYER (1960) fanden den Gehalt an sauren MPS
unverändert. Bei quantitativer Auftrennung ergab sich,
daß im Alter Chondroitinsulfat-A und Hyaluronsäure abneh-
men (ZUGIBE 1962, NÉMETH-CSÓKA 1965). Dagegen wachsen
die zur Komplexbildung neigenden Verbindungen Chondroitin-
sulfat-B, Heparitinsulfat (ZUGIBE 1962, KAPLAN und MEYER
1960) und Keratosulfat (BUDDECKE 1960) an. Nach BÖTTCHER
und KLYNSTRA (1963) sind die widerspruchsvollen Befunde
1. auf methodische Mängel bei der Aufarbeitung des extra-
hierten Materials (Eiweißverunreinigungen), 2. auf das
uneinheitliche Material zu beziehen. Andererseits stellen
die Autoren fest, daß die Intensitätssteigerungen von
Färbungen saurer MPS im histologischen Präparat, auf
die sich viele Untersucher beziehen, nicht unbedingt auf
einen Gesamtanstieg dieser Substanzen zurückgeführt wer-
den muß. Vielmehr kommen auch folgende Gesichtspunkte in
Frage: Veränderung der chemischen Zusammensetzung, Anstieg
des Polymerisationsgrades, Abfall des Bindungsausmaßes
an Eiweiß und Phospholipide und Auflockerung der Gewebs-
struktur, die zu einer erhöhten Verfügbarkeit der Bin-
dungsstellen für die Farbstoffe führt. Zudem haben polari-
sationsoptische und spektrophotometrische Untersuchungen
ROMHÁNYIS (1963) gezeigt, daß der metachromatischen Farb-
reaktion eine orientierte Farbstoffeinlagerung in die
submikroskopisch anisotrope Strukturgrundlage der betref-
fenden Gewebelemente zugrundeliegt. Demnach kann die ver-
mehrte Metachromasie der MPS durchaus nicht nur durch
Vermehrung dieser Substanzen, sondern auch durch submikro-
skopische Orientierung ihrer Bausteine bei unveränderter
Quantität erklärt werden. Festzuhalten ist, daß sich er-
hebliche qualitative und auch quantitative Veränderungen
vornehmlich in der Zwischensubstanz abspielen, die für den
Alterswandel der Gesamtstruktur von wesentlicher Bedeutung

sind. Auch die mit dem Alter sinkende Stoffwechselaktivität (BUDDECKE 1958, JUNGE-HÜLSING 1965), bzw. zunehmenden Enzymverluste (ADAMS et al. 1963) wirken sich durch Anhäufung nicht umgesetzter Stoffwechselprodukte in der Zusammensetzung der Grundsubstanz aus und weisen darauf hin, daß der Ansatzpunkt der Altersveränderungen in der Grund- bzw. Kittsubstanz zu suchen ist. Diese Feststellung ist auch quantitativ deswegen von Bedeutung, weil nach DELBRÜCK (1962) die Enzymmuster des Aortenbindegewebes, wie überhaupt des Bindegewebes, denen von Herzmuskel und Leber ähnlich sind. Damit ergibt sich nach DELBRÜCK (1962) eine mögliche metabolische Rate, die der der Leber entspricht und der von Herz und Sarkomgewebe nicht wesentlich nachsteht. Die Bezeichnung des Gefäßbindegewebes als "bradytroph" ist daher nicht gerechtfertigt.

In welcher Beziehung zu diesem Alterswandel der Aortenmedia im allgemeinen stehen demgegenüber die von uns beschriebenen Altersveränderungen?

Wir haben gesehen, daß sie sich in der polarisationsoptischen und fluoreszenzmikroskopischen Methodik wie typische perikollagene Amyloidosen verhalten. Von der intakten, doppelbrechenden kollagenen Faser waren alle Übergangsstadien bis zur amyloidotisch umgewandelten Faser erkennbar. Die lichtmikroskopisch sichtbare kollagene Faser ist ein System, das sich aus den elektronenmikroskopischen Mikrofibrillen mit typischer Querstreuung und charakteristischer Röntgeninterferenz (50-700 Å) und der intermikrofibrillären Kittsubstanz zusammensetzt. Die polarisationsoptische Methode gestattet durch Aufgliederung der Gesamtdoppelbrechung (G) des Systems in die Eigendoppelbrechung (E) der kollagenen Mikrofibrillen und in die Formdoppelbrechung (F) der peri- und intermikrofibrillären Kittsubstanz einen Einblick in die quantitative Zusammensetzung dieser submikroskopischen strukturellen Einheit ($E+F=G$). Steigt nämlich (E), so läßt dies auf eine Neofibrillogenese schließen, steigt dagegen (F), so liegt eine Zunahme der gerichteten intermikrofibrillären

Kittsubstanz vor. Welche dieser beiden Komponenten zugenommen hat, muß für den Fall der stark erhöhten Gesamtdoppelbrechung der amyloidotisch befallenen Faser geklärt werden.

ROMHÁNYI (1943, 1949, 1956) war der erste, der für das Amyloid eine eigene submikroskopische micellare Struktur nachwies. Diese sei auch für die Zunahme der Doppelbrechung nach Behandlung mit dichroitischen Farbstoffen verantwortlich. Auch LADEWIG (1945) ist der Ansicht, daß die Amyloidstruktur submikroskopisch geordnet ist und reaktive Gruppen in einer bestimmten Anordnung aufweist, die eine Einlagerung der Kongorotmolekülkomplexe möglich macht, so daß die kristalloide Struktur noch deutlicher erkennbar wird. Demgegenüber vertraten MISSMAHL und HARTWIG (1953) die Meinung, daß die Anisotropie nicht der Amyloidsubstanz selbst, sondern den in ihr liegenden kollagenen und retikulären Strukturen zukäme. Beide Ergebnisse wurden durch MISSMAHL (1955) korreliert, indem er feststellte, daß der erhöhten Anisotropie eine gerichtete, micellare Substanzeinlagerung in die Fasern, die somit eine Erhöhung der Gesamtdoppelbrechung zeigen, zugrundeliegt.

Ergänzend dazu haben elektronenmikroskopische Untersuchungen (COHEN und CALKINS 1959, SPIRO 1959, FRUHLING et al. 1960, LETTERER, CAESAR und VOGT 1960, CAESAR 1961, BATTAGLIA 1962, CAESAR 1963, GUEFT und GHIDDONI 1963) tatsächlich eine fibrilläre Eigenstruktur des Amyloids mit einer Filamentbreite von 70-140 Å ergeben. Für die Zunahme der Doppelbrechung ist nach CAESAR 1961 eine zumeist geordnete Verlaufsrichtung der zu gerichteten Bündeln zusammengefaßten Einzelfibrillen verantwortlich (des Amyloids). Beginnt demnach die Erkrankung in der kollagenen Faser, so ist die Zunahme der Anisotropie stets auf eine Zunahme der Formdoppelbrechung, d.h. Zunahme der gerichteten intermikrofibrillären Kittsubstanz bzw. Zunahme der Amyloidfilamente zurückzuführen. Dagegen bleibt der Gehalt an eigentlichen kollagenen Mikrofibrillen, und damit die Eigendoppelbrechung, konstant.

Diese filamentäre Struktur des intermikrofibrillär abgelagerten Amyloids ermöglicht eine ebenso gerichtete und dicht gepackte Ablagerung der dichroitischen Farbstoffe, die vermehrte Anisotropie und anomale Polarisationsfarbe bedingen. Entscheidend ist die morphologische und physikochemische Struktur, nicht die biochemische Zusammensetzung. Denn biochemische Untersuchungen (SCHMITZ-MOORMANN 1961, 1963, 1964, GÖSSNER 1961, SCHNEIDER 1964) haben für die Amyloidsubstanz eine zwar charakteristische, aber vollkommen inkonstante Zusammensetzung aus Eiweißkörpern und verschiedenen Muco- und Glykoproteiden ergeben. Insbesondere wurde keine Klarheit darüber erzielt, welche chemischen Gruppierungen für das Auftreten einer anomalen Polarisationsfarbe verantwortlich sein könnten.

Diese Erkenntnisse führten daher zu dem Ergebnis, daß die polarisationsoptischen Nachweismethoden, die bisher als hochspezifisch für die klassische Amyloidsubstanz angesehen wurden, prinzipiell auch sonstige Strukturen erfassen, wenn sie nur einen ähnlichen räumlichen Aufbau besitzen. SCHOTT (1966) hat z.B. bei einer fibrinösen Pneumonie, bei Prostatasteinen oder an kollagenen Fasern einer chronischen Glomerulonephritis oder eines chronischen Ulcus ventriculi die typische anomale Polarisationsfarbe nach Kongorotfärbung gesehen. Auch LUSE und SMITH (1964) deuten die so häufigen kongorotpositiven Drusen im Greisengehirn nicht als eine chemisch und morphologisch definierte Substanz Amyloid, sondern als eine parallele Anordnung von verdickten Neurofilamenten. Erst nach näherer methodischer Differenzierung der Färbung mit Kongorot (SCHOTT 1966) und der vergleichend herangezogenen Fluoreszenzmikroskopie ist es möglich, das eigentliche Amyloid, sogar in kleinsten Mengen zu erfassen und von Veränderungen anderer Art abzutrennen.

Übertragen wir diese Ergebnisse auf den speziellen Fall der Aortenmedia, so möchten wir unsere Befunde folgendermaßen deuten: Der Aortenamyloidose liegt eine altersmäßige Wandlung der kollagenen Fasern zugrunde, die mit Vermehrung der filamentär geordneten intermikrofibrillären Kittsubstanz einhergeht. Erst nach längerem Verlauf ordnet sich auch die Grundsubstanz außerhalb der Faser in der gleichen filamentären Struktur. Auf diese Weise resultieren die beschriebenen herdförmigen, massiv anfärbbaren Massen. Je weiter aber der Prozeß zur Peripherie fortschreitet, desto mehr verliert die Grundsubstanz ihre Anisotropie, weil die Filamente in eine statistische Unordnung geraten, und sich die Gangunterschiede der einzelnen Micellen gegenseitig aufheben. Die anomale Polarisationsfarbe verschwindet, die übrige amorphe Grundsubstanz wird polarisationsoptisch nicht zur Darstellung gebracht.

Mittels Fluoreszenzmikroskopie und Punkttrefferverfahren konnten wir das quantitative Verhalten des Altersamyloids mit steigendem Alter erfassen: Es entsprach den Erwartungen, daß alle beobachteten, organsunden Fälle unter 50 Jahren keine amyloidotischen Veränderungen zeigten. Dagegen waren sämtliche Fälle von 50-88 Jahren davon betroffen. Dabei wurde mit zunehmendem Alter eine deutliche Tendenz zur Steigerung des amyloidotischen Flächenanteils K, besonders im 8. Dezennium ersichtlich. Lediglich die Fälle 16, 17 und 18 zeigten in ihrem Gesamtdurchschnitt unerwartet niedrige K-Werte, die aber im Rahmen der biologischen Streuung durchaus verständlich sind. Nach der Logittransformation der Meßwerte konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Alter und Meßwerten festgestellt werden. Mit Hilfe der errechneten Regressionsgeraden ist man in der Lage, für jedes Alter einen durchschnittlichen K- bzw. K'-Wert abzulesen und umgekehrt. Wenn man die Altersentwicklung an den herznahen Meßstellen K_1 und K_2 bzw. herzfernen K_3 und K_4 getrennt betrachtet,

erhält man prinzipiell das gleiche Bild: Nach der Logit-transformation deutlicher, linearer Anstieg der K' -Werte mit dem Alter. Es ist aber zu beobachten, daß die herzfernen Meßstellen K_3 und K_4 sich etwas anders verhalten als die herznahen, was sich auch in der schlechten Korrelation von $K'_{1,2}$ gegen $K'_{3,4}$ ausdrückt. Außerdem ist der Korrelationskoeffizient zwischen Alter und Meßwerten herznah und herzforn jeweils unterschiedlich. Eine genaue Altersbestimmung ist daher am besten mit den einander entsprechenden Aortenstücken und getrennt ermittelten Regressionsgeraden durchzuführen. Trotzdem möchten wir auf Grund unserer Beobachtungen des Ablagerungstypes der amyloidotischen Veränderungen, der für beide Aortenabschnitte immer gleich war, nicht auf eine unterschiedliche Altersentwicklung schließen.

Wir können mittels dieser statistischen Ergebnisse daher feststellen, daß die einander entsprechenden polarisationsoptischen und fluoreszenzmikroskopischen Altersveränderungen der Aortenmedia mit Recht als Altersamyloid bezeichnet werden. Dafür spricht:

1. Der ab dem 5. Lebensjahrzehnt immer vorliegende Nachweis amyloidotischer Veränderungen bei organsunden Unfällen.
2. Der kontinuierlich anwachsende Flächenanteil K dieser Veränderungen mit dem Alter.

Die Bedeutung der beschriebenen amyloidotischen Veränderungen für den Alterswandel der gesamten Aortenmedia liegt unserer Ansicht nach in folgendem Mechanismus: Die Ablagerung vermehrter Kittsubstanz in der kollagenen Faser hat zunächst eine erhebliche Verdickung der Fasern zur Folge (siehe Abb.10). Danach kommt es durch abnehmende Biagsamkeit und Elastizität, sowie durch Abnahme der Bindungskräfte der Mikrofibrillen untereinander zu einer zunehmenden mechanischen Insuffizienz des kollagenen Systems. Die weiteren Erscheinungen sind Verdickungen der Media, Gefügedilatationen, Entfaltung der Verschiebeschichten

zwischen den elastischen Lamellen, mikrotraumatische Gewebszerreiungen und altersgebundene Ektasie der Gefäßwand. Dadurch werden sekundär auch die elastischen Fasern, die glatte Mukulatur und die Grundsubstanz degenerativ verändert. In dieser pathogenetischen Kette möchten wir die Ursache für die im Alter vermehrt auftretenden Medianekrosen, Rupturen und Aneurysmen der Gefäßwand erblicken.

Schema der Aortenmedia bei der Alterung

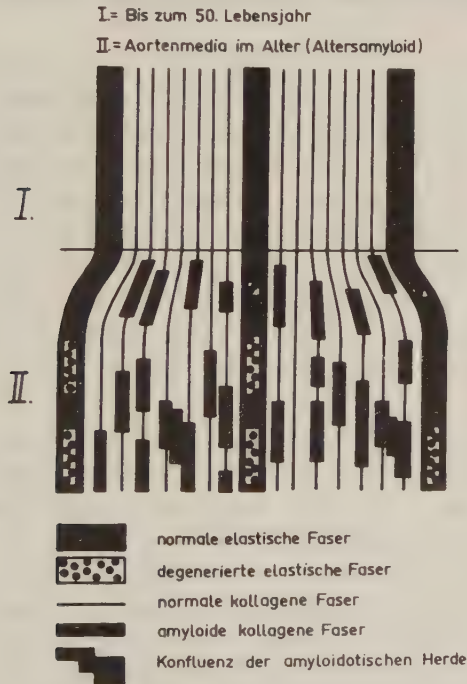


Abb.10 zeigt schematisch die wichtigsten Altersveränderungen der Aortenmedia: amyloide, kollagene Fasern, Verdickung der Gefäßwand, Gefdilata-tion und Degeneration der elastischen Fasern.

V. Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Von einem Sektionsgut aller Altersstufen von 0-88 Jahren (50 Fällen), das nur aus organgesunden, durch Unfälle getöteten Menschen bestand, waren 27 Fälle der Altersklasse 0-50 Jahre sowohl mit polarisationsoptischen, als auch mit fluoreszenzmikroskopischen Nachweismethoden ohne jeden Amyloidbefund in der Aortenmedia. Alle übrigen 23 Fälle, über 50 Jahre alt, boten in beiden Methoden ein übereinstimmendes Bild, wie es für die perikollagene Amyloidose typisch ist.

2. Mittels Punkttrefferverfahren und Fluoreszenzmikroskopie konnten wir die amyloiden Ablagerungen herznah und herzfern, jeweils im Durchschnitt und im Gesamtdurchschnitt quantitativ erfassen und fanden dabei, daß sie mit steigendem Alter kontinuierlich zunahmen. Nach einer Logittransformation der Meßwerte bestand ein linearer Zusammenhang, so daß es möglich war, für die transformierten herznahen, herzfernen und Gesamtmeßwerte Regressionsgeraden zu errechnen, mit deren Hilfe von jedem Alter auf die zu erwartenden Meßwerte geschlossen werden kann.

3. Diese statistischen Ergebnisse rechtfertigen den Ausdruck "Altersamyloid". Sein Vorkommen in allen Fällen über 50 Jahren veranlaßte uns, den Altersvorgängen der Aortenmedia im Zusammenhang nachzugehen. Dabei stellten wir fest, daß die wesentlichsten Altersvorgänge in der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Grundsubstanz ablaufen. Mit Hilfe unserer polarisationsoptischen Ergebnisse konnten wir den Befund dahingehend ergänzen, daß auch der Altersamyloidose Veränderungen der Grundsubstanz zugrundeliegen, die als Zunahme und Ausrichtung der inter- und perimikrofibrillären Kittsubstanz der kollagenen Fasern beginnen. Biochemische Untersuchungen sprechen nicht gegen diese Vorstellungen.

4. Diese Veränderungen der Kittsubstanz bedingen durch abnehmende Biegsamkeit und Elastizität eine zunehmende mechanische Insuffizienz der kollagenen Fasern, die als wahrscheinlich primäre Ursache für die Alterswandlungen aller Gewebelemente und für die im Alter häufigeren pathologischen Prozesse der Gefäßwand anzusehen ist. Insbesondere möchten wir die beobachteten Degenerationen im elastischen System und die Altersektasie der Gefäßwand als mechanische Folgeerscheinungen der primären Alterswandlung der Kittsubstanz auffassen.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1.) ADAMS, C.W.M., O.B.BAYLISS, M.Z.M.IBRAHIM: The distribution of lipids and enzymes in the aortic wall in dietary rabbit atheroma and human atherosclerosis.
J.Path.Bact. 86, 421 (1963).
- 2.) BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962), S.103f.
- 3.) BATTAGLIA, S.: Elektronenoptische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus.
Beitr.path.Anat. 126, 300-320 (1962).
- 4.) BENEKE, R.: Grundlagen der Atherosklerose I. Reine Fibrose (meningeal media). II. Reine Lipoidose (Papageienatherom).
Beitr.path.Anat. 87, 285 (1931).
- 5.) BENNHOLD, H.: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongo-rot.
Münch.med.Wschr. 44, 1537 (1922).
- 6.) BERTELSEN, S.: Presence of Neutral Carbohydrates in Human Aortic Tissue.
Nature 187, 411 (1960).
- 7.) BERTELSEN, S.: Alterations in human aorta and pulmonary artery with age.
Acta path. microbiol.scand. 51, 206 (1961).
- 8.) BJÖRLING, E.: Über mukoides Bindegewebe.
Virchows Arch.path.Anat. 205, 71 (1911).
- 9.) BLUMENTHAL, H.T., A.I.Lansing, S.H.Gray: The interrelation of elastic tissue and calcium in the genesis of arteriosclerosis.
Amer.J.Path. 26, 989 (1950).
- 10.) BÖTTCHER, C.J.F. and F.B.KLYNSTRA: Acid mucopolysaccharides in human aortic tissue. Their Distribution at different stages of atherosclerosis.
Lancet 1963 II., 439 (1963).
- 11.) BOISSOU, H., M.SENDRAIL-PESQUE et J.FABRE: La surcharge mucoïde: lésion de base en pathologie aortique.
Sem.Hôp. Paris 39, 214 (1963).
- 12.) BUDDECKE, E.: Angiochemische Alterswandlungen des Aortenbindegewebes.
Verh.dtsch.Ges. Kreislaufforschung 24, 143 (1958).

- 13.) BUDECKE, E.: Darstellung und chemische Zusammensetzung von Mucopolysacchariden der Aorta des Menschen.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 318, 33 (1960).
- 14.) BUERGER, L. and H.BRAUNSTEIN: Senile cardiac amyloidosis.
Aner.J.Med. 28, 357 (1960).
- 15.) BUNTING, C.H. and H.BUNTING: Acid mucopolysaccharides of the aorta.
Arch.Path. 55, 257 (1953).
- 16.) CAESAR, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am menschlichen Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten.
Path.Microbiol. 24, 387 (1961).
- 17.) CAESAR, R.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei der Nierenamyloidose des Goldhamsters.
Frankfurter Z.Path. 72, 506 (1963).
- 18.) CLAUSEN, B.: Influence of age on chondroitin sulfates and Collagen of human aorta, myocardium and skin.
Lab.Invest. 12, 538 (1963).
- 19.) COHEN, A.S. and E.CALKINS: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins.
Nature 183, 1202 (1959).
- 20.) DELBRÜCK, A.: Untersuchungen über Enzyme des Energiestoffwechsels im Bindegewebe.
Klin.Wschr. 40, 677 (1962).
- 21.) DIEZEL, P.B. und A.PFLEIDERER jr.: Histochemische und polarisationsoptische Untersuchungen am Amyloid.
Virchows Arch.path.Anat. 332, 552 (1959).
- 22.) DIVRY, P.: Etude histochemique des plaques séniles.
J.belge neurol.psychiat. 27, 643 (1927).
- 23.) DIVRY, P.: De la nature de l'altération fibrillaire d'Alzheimer.
J.belge neurol.psychiat. 34, 197 (1934).
- 24.) DIVRY, P.: Confrontation morphologique et histochemique de l'amyloïde et des productions analogues du cerceau sénile.
J.belge neurol.psychiat. 36, 24 (1936).
- 25.) FABER, M., G.MØLLER-HOU: The human aorta V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta.
Acta path.microbiol.scand. 31, 377 (1952).

- 26.) FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart (1962).
- 27.) FRUHLING, L., J.KEMPF, A.PORTE: Structure et formation
de la substance amyloide dans l'amylose
expérimentale de la souris. Etude au micro-
scope électronique.
C.R.Acad.Sci. (Paris) 250, 1385 (1960).
- 28.) GAUSS, D.: Zur Frage der Verteilung des Amyloids bei
periretikulärer Amyloidose.
Inaug.Diss., Tübingen 1964.
- 29.) GÖSSNER, W.: Vergleichende histochemische Untersuchun-
gen über die Proteinkomponente von Amyloid,
Hyalin und Kollagen.
Z.Zellforschung mikrosk.Anat., Abt.Histoche-
mie 2, 199 (1961).
- 30.) GRAY, S.H., F.P.HANDLER, J.U.BLACHE, J.ZUCKNER and
H.T.BLUMENTHAL: Aging processes of aorta
and pulmonary artery in negro and white races.
Comparative study of various segments.
Arch.Path. 56, 238 (1953).
- 31.) GUEFT, B. and J.J.GHIDONI: The site of formation and
ultrastructure of amyloid.
Amer.J.Path. 43, 837 (1963).
- 32.) HELLER, H., E.SOHAR, J.GAFNI and J.HELLER: Amyloidosis
in Familial Mediterranean Fever.
Arch.Int.Med. 107, 539 (1961).
- 33.) HELLER, H., H.P.MISSMAHL, E.SOHAR and J.GAFNI:
Amyloidosis: Its differentiation into peri-
reticulin and peri-collagen types.
J.Path.Bact. 88, 15 (1964).
- 34.) HELLER, H., E.SOHAR and J.GAFNI: Classification of
amyloidosis with special regard to the
genetic types.
Path.Microbiol. 27, 833 (1964).
- 35.) HOLZINGER, J.: Über das Mucoid (chromotrope Substanz)
der Aortenwand.
Beitr.path.Anat. 94, 227 (1934).
- 36.) HÜSSELMANN, H.: Beitrag zum Amyloidproblem auf Grund
von Untersuchungen an menschlichen Herzen.
Virchows Arch.path.Anat. 327, 607 (1955).
- 37.) JOHANSSON, G.A. and H.H.PFEIFFER: On the Amyloid-Congo-
red Complex in Histological Sections and the
Genesis of the Amyloid Substance.
Acta anat. 20, 285 (1954).

- 38.) JORES, L.: Arterien, in Henke-Lubarsch, Handbuch d. spez.path.Anat., Bd 2, S.644 (1924).
- 39.) JUNGE-HÜLSING, G.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Bindegewebes.
Dr. Alfred Hüthig-Verlag, Heidelberg (1965).
- 40.) KAPLAN, D., K.MEYER: Mucopolysaccharides of aorta at various age.
Proc.soc.exp. Biol. 105, 78, (1960).
- 41.) KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden, in: Biochemisches Taschenbuch, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Bd 2, 959 (1964).
- 42.) KRAWKOW, N.P.: Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 40, 195 (1898).
- 43.) LADEWIG, P.: Double-refringence of the amyloid-congo-red-complex in histological sections.
Nature 156, 81 (1945).
- 44.) LEE, H.Y. and W.KAUFMANN: Cardiac amyloidosis in the age.
Arch.Path. 64, 494 (1957).
- 45.) LETTERER, E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids.
Virchows Arch.path.Anat. 293, 34 (1934).
- 46.) LETTERER, E., W.GEROK und G.SCHNEIDER: Vergleichende Untersuchungen über den Aminosäurebestand von Serumeiweiß, Lebereiweiß, Amyloid, Hyalin und Kollagen.
Virchows Arch.path.Anat. 327, 327 (1955).
- 47.) LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1959), S.230.
- 48.) LETTERER, E.: Entwicklungslinien der Amyloidforschung.
Arch. De Vecchi Anat.pat. 31, 303 (1960).
- 49.) LETTERER, E., R.CAESAR und A.VOGT: Studien zur elektronoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids.
Dtsch.med.Wschr. 85, 1909 (1960).
- 50.) LINZBACH, A.J.: Vergleich der dystrophischen Vorgänge an Knorpel und Arterien als Grundlage zum Verständnis der Arteriosklerose.
Virchows Arch.path.Anat. 311, 432 (1944).

- 51.) LOESCHCKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serologischen Versuchen.
Beitr.path.Anat. 77, 231 (1927).
- 52.) LOPES de FARIA, J.: Über die Rolle der Mediaveränderungen für die Pathogenese der Intima-sklerose sowie die Begrenzung der Arteriosklerose in der Aorta ascendens des Menschen.
Beitr.path.Anat. 132, 114 (1965).
- 53.) LUSE, S.A. and K.R.SMITH: The Ultrastructure of senile Plaques.
Amer.J.Path. 44, 553 (1964).
- 54.) MEYER, W.W.: Die Lebenswandlungen der Struktur von Arterien und Venen.
Verh.dtsch.Ges. Kreislaufforschung 24, 15 (1958).
- 55.) MEYER, W.W.: Das Aortengewicht in seiner Beziehung zum Alter, Körpergewicht und Herzgewicht.
Gerontologia (Basel) 8, 105 (1963).
- 56.) MISSMAHL, H.P. und M.HARTWIG: Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz.
Virchows Arch.path.Anat. 324, 489 (1953).
- 57.) MISSMAHL, H.P.: Die im Amyloid vorkommende Doppelbrechung.
Acta anat. 25, 73 (1955).
- 58.) MISSMAHL, H.P.: Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorotfärbung des Amyloid.
Z.wiss.Mikroskopie 63, 133 (1957).
- 59.) MISSMAHL, H.P.: Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern?
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 65, 439 (1959).
- 60.) MISSMAHL, H.P.: Das familiäre Mittelmeerfieber (eine genetisch bedingte, mit Amyloidose einhergehende Erkrankung).
Dtsch.med.Wschr. 86, 2289 (1961).
- 61.) MISSMAHL, H.P.: Die Beeinflussung des polarisierten Lichtes durch die Amyloidsubstanz.
Ann.Histochim.Suppl. 2, 225 (1962).
- 62.) MISSMAHL, H.P.: Rektumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose.
Dtsch.med.Wschr. 83, 1783 (1963).

- 63.) MISSMAHL, H.P.: Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rektumbiopsie.
Dtsch.med.Wschr. 89, 122 (1964).
- 64.) MISSMAHL, H.P. und J.GAFNI: Peri-collagen and perireticular amyloidosis their differentiation by polarization microscopy.
Path.Microbiol. 27, 826 (1964).
- 65.) NÉMETH-CSÓKA, M.: Untersuchungen über die Kollagenfasern V.Teil. Über die durch das Altern bedingten Veränderungen im Bindegewebe (Vergleichende chemisch-morphologische Untersuchungen).
Acta histochemica 20, 65 (1965).
- 66.) NEUBERG, C.: Über Amyloid.
Verh.dtsch.Ges.Path. 7, 19 (1904).
- 67.) ROMHÁNYI, G.: Über die submikroskopische Struktur des Amyloids.
Ref.Zbl.allg.Path. 80, 411 (1943).
- 68.) ROMHÁNYI, G.: Über die submikroskopische Struktur des Amyloids.
Schweiz.Z.Path.u.Bakt. 12, 253 (1949).
- 69.) ROMHÁNYI, G.: Zur Frage der submikroskopischen Struktur des Amyloids.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 95, 130 (1956).
- 70.) ROMHÁNYI, G.: Über die submikroskopische strukturelle Grundlage der metachromatischen Reaktion.
Acta histochemica 15, 201 (1963).
- 71.) SCHMITZ-MOORMANN, P.: Biochemische und histochemische Untersuchungen am Amyloid.
Virchows Arch.path.Anat. 334, 95 (1961).
- 72.) SCHMITZ-MOORMANN, P.: Biochemische und histochemische Untersuchungen am Amyloid.
Verh.dtsch.Ges.Path. 47, 253 (1963).
- 73.) SCHMITZ-MOORMANN, P.: Zur Biochemie der Kohlenhydrate des Amyloids.
HOPPE-Seyler's Z.physiol.Chemie 338, 74 (1964a).
- 74.) SCHMITZ-MOORMANN, P.: Zur Biochemie des Amyloideiweißes.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chemie 339, 85 (1964b).
- 75.) SCHNEIDER, G.: Die experimentelle Amyloidose im Blickwinkel immunologischer Vorgänge.
Verh.dtsch.Ges.Path. 46, 144 (1962).

- 76.) SCHNEIDER, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose.
Erg.allg.Path.path.Anat. 44, 1 (1964).
- 77.) SCHOTT, H.J.: Studien über die Feinstruktur normaler
und erkrankter Bindegewebsfasern.
Habilitationsschrift, Mainz 1966.
- 78.) SCHOTT, H.J. und R.MÖHN: Feinstruktur der Aortenmedia
in der Biomorphose.
Verh.dtsch.Ges.Path. 50, 376 (1966).
- 79.) SCHULTZ, A.: Über die Chromotropie des Bindegewebes
in ihrer physiologischen und pathologischen
Bedeutung, insbesondere ihre Beziehung
zur Arteriosklerose.
Virchows Arch.path.Anat. 239, 415 (1922).
- 80.) SCHULTZ, A.: Pathologie der Blutgefäße.
Erg.allg.Path.path.Anat. 22, I, 207 (1927).
- 81.) SCHWARTZ, P.: Morphologische und pathogenetische Un-
tersuchungen über Veränderungen im Greisen-
alter.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 106, 320 (1964).
- 82.) SCHWARTZ, P.: Über die Amyloidose des Gehirns, der
Langerhans'schen Inseln und des Herzens
alter Personen.
Zbl.allg.Path.path.Anat. 108, 169 (1965).
- 83.) SCHWARTZ, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen
der Altersveränderungen in der Media der
menschlichen Aorta.
Virchows Arch.path.Anat. 324, 612 (1954).
- 84.) SMITH, Chr., M.M.SEITNER, H.P.WANG: Aging changes in
the tunica media of the aorta.
Anat.Rec. 109, 13 (1951).
- 85.) SOYKA, J.: Über amyloide Degenerationen.
Prager med.Wschr. 1, Nr.9, 165 (1876).
- 86.) SPIRO, D.: The structural basis of Proteinuria in Man,
Electron Microscopic Studies of renal
biopsy Specimens from Patients with lipid
Nephrosis, Amyloidosis and subacute and
chronic Glomerulonephritis.
Amer.J.Path. 35, 47 (1959).
- 87.) TROITZKAJA-ANDREEWA, A.M.: Zur Kenntnis der Altersver-
änderungen der Arterien (über die Alters-
fibrose der Arterienwand).
Frankfurter Z.Path. 41, 120 (1931).
- 88.) VASSAR, P.S., and C.F.A.CULLING: Fluorescent stains
with special Reference to Amyloid.
Arch.Path. 68, 487 (1959).

- 89.) VASSAR, P.S., and C.F.A.CULLING: Fluorescent Amyloid Staining of Casts in Myeloma Nephrosis. Arch.Path. 73, 59 (1962).
- 90.) VAZQUEZ, J.J., and F.J.DIXON: Immunohistochemical Analysis of Amyloid by the Fluorescence Technique. J.Exp.Med. 104, 727 (1956).
- 91.) WEBER, J.: Beitrag zur Frage der perikollagenen Amyloidose. Inaug.Diss.Tübingen 1964.
- 92.) WELLMANN, W.E., and J.E.EDWARDS: Thickness of the media of the thoracic aorta in relation to age. Arch.Path. 50, 183 (1950).
- 93.) WOLKOFF, K.: Über die Altersveränderungen der Arterien bei Tieren. Virchows Arch.path.Anat. 252, 208 (1924).
- 94.) ZUGIBE, F.T.: The demonstration of the individual acid mucopolysaccharides in human aorta, coronary arteries and cerebral arteries. I. The methods. J.Histochem.Cytochem. 10, 441 (1962).
II. Identification and significance with aging. J.Histochem.Cytochem. 10, 448 (1962).

L e b e n s l a u f

Am 3. Dezember 1941 wurde ich als siebentes Kind des Pfarrers Adolf Möhn und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Spieß, in Fleisbach/Dillkreis geboren.

Die Volksschule besuchte ich von Herbst 1947 bis Ostern 1950 in Fleisbach und von Ostern 1950 bis 1952 in Kettenbach/Untertaunus. Anschließend war ich neun Jahre lang Schüler des humanistischen Gymnasiums in Limburg/Lahn, wo ich im Februar 1961 die Reifeprüfung bestand.

Zum Sommersemester 1961 begann ich das Studium der Medizin in Mainz und bestand hier im April 1962 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1963 die ärztliche Vorprüfung. Nachdem ich im Sommersemester 1964 in Kiel studiert hatte, kehrte ich zum Winter 1964/65 nach Mainz zurück und bestand hier am 24.1.1967 das medizinische Staatsexamen. Zur Zeit absolviere ich meine Medizinalassistentenzeit.

Herrn Professor Dr. B r e d t und Herrn Privatdozenten Dr. S c h o t t danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Förderung, die sie der Arbeit zu Teil werden ließen.

Herrn Privatdozenten Dr. L a n g e und Herrn Professor Dr.Dr. K o l l e r danke ich für die Beratung in den statistischen Fragen.

Photodruck und Buchbinderarbeiten
PAUL JLLG Photo-Offsetdruck, Stuttgart-S, Olgastraße 66a